Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Coper

O_2-VERBRAUCH UND CO_2-ABGABE ERWACHSENER UND ALTER RATTEN BEI UNTERSCHIEDLICHER UMGEBUNGS-TEMPERATUR UND NACH EINWIRKUNG VON AMPHETAMIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Folker Boldt
aus Berlin

1976

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Coper

O_2-VERBRAUCH UND CO_2-ABGABE ERWACHSENER UND ALTER RATTEN BEI UNTERSCHIEDLICHER UMGEBUNGSTEMPERATUR UND NACH EINWIRKUNG VON AMPHETAMIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Folker Boldt
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Helmut Coper

Korreferent: Prof. Dr. med. Hans-Peter Koepchen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

UNIV. LEIDEN BIBL.

Promoviert am: 11. Mai 1976

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	2
II. Methodik	4
1. Tiermaterial und Versuchssubstanzen	4
2. Versuchsanordnungen	5
a) Messung des O_2-Verbrauchs	7
b) CO_2-Bestimmung	8
3. Statistische Auswertung	10
III. Ergebnisse	11
1. a) Sauerstoffverbrauch unbehandelter Tiere	11
b) CO_2-Abgabe unbehandelter Tiere	11
c) Respiratorischer Quotient unbehandelter Tiere	16
2. a) Sauerstoffverbrauch der mit Amphetamin behandelten Tiere	16
b) CO_2-Abgabe der mit Amphetamin behandelten Tiere	20
c) Respiratorischer Quotient der mit Amphetamin behandelten Tiere	23
IV. Diskussion	24
V. Zusammenfassung	32
VI. Tabellen	34
VII. Literaturverzeichnis	41

I. EINLEITUNG

Die Körpertemperatur homoiothermer Organismen wird normalerweise innerhalb einer geringen Schwankungsbreite konstant gehalten. Die Fähigkeit, die verschiedenen internen und externen Einflüsse kompensieren zu können, beruht auf geregelten Mechanismen der Wärmebildung und Wärmeabgabe (3, 17, 30, 31). Hierfür sind erforderlich

1) eine repräsentative Thermorezeption
2) eine zentralnervöse Informationsverarbeitung und
3) ausreichende effektorische Leistungen im Sinne von Entwärmung oder Erwärmung.

Die Wärmeabgabe erfolgt durch Wärmestrahlung, Wärmeleitung und Konvektion sowie durch Wasserverdunstung. Sie kann gesteigert werden, indem die Hautdurchblutung besonders in Gebieten erhöht wird, die bei kleinem Durchmesser durch eine große Oberfläche ausgezeichnet sind.

Für die Erwärmung wird eine Verminderung der Wärmedurchgangszahl durch Vasokonstriktion in der Peripherie genutzt. Reicht dieser Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur nicht aus, stehen Muskelzittern und Stoffwechselleistungen, die eng an ein funktionsfähiges Endokrinium und sympathisches Nervensystem bzw. dessen Überträgersubstanzen gebunden sind, zur Verfügung.

Abgesehen von kurzfristigen Veränderungen der Körpertemperatur bei Infektionskrankheiten oder unter der Behandlung mit bestimmten Medikamenten (21, 43, 45), ist auch eine dauerhafte Instabilität der Thermoregulation bekannt, z. B. beim Parkinsonismus (60) oder im Alter (22, 26, 34, 53, 54). Die störanfällige Körpertemperatur braucht dabei nicht immer als manifeste Hyper- oder Hypothermie aufzutreten, sondern wird häufig erst durch Belastung verschiedener Stellgrößen der Thermoregulation erkennbar, z. B. durch thermoaktive Pharmaka unter thermischer Belastung (54).

Zur Abklärung der Frage, welche der verschiedenen Stellgrößen des thermoregulatorischen Regelkreises im Alter störanfällig sind, ist in der vorliegenden Arbeit eine Untersuchung der Wärmebildung durchgeführt worden.

Da im Organismus Energie, die in Wärme umgewandelt wird, nur aus oxidativen Prozessen entsteht, kann aus einer Messung des Sauerstoffverbrauchs und der CO_2-Abgabe auf die Quantität und in gewissem Umfang auch die Qualität der Wärmebildung geschlossen werden.

Die Messung des Sauerstoffverbrauchs und der CO_2-Abgabe erfolgte

1) an unbehandelten erwachsenen und alten Ratten
2) an mit Amphetamin behandelten erwachsenen und alten Ratten

bei einer Umgebungstemperatur (UT) von $31^{o}C$, $25^{o}C$, $18,5^{o}C$ und $4^{o}C$.

II. METHODIK

1. Tiermaterial und Versuchssubstanzen

Die Versuche wurden an weiblichen Albinoratten (Stamm: Wistar, Züchter: Hoffmann, Berlin) durchgeführt.
Die Tiere waren bei einer Stalltemperatur von 23 - 24°C untergebracht. Das Futter bestand aus einem Standard-trockenfutter (Altromin R 10, Firma Altrogge, Lage-Lippe) und Leitungswasser ad libitum.
Für jede Versuchsserie wurden jeweils 10 erwachsene (ca. 3 Monate alte) und 10 alte (ca. 13 Monate alte), d.h. insgesamt 160 Ratten benutzt. Als alt wurden die Tiere bezeichnet, wenn sie mindestens 10 Monate älter waren als die erwachsenen und zudem 4 - 5 mal geworfen hatten. VERZAR (59) fand, daß Ratten mit mehreren durchgemachten Geburten biologisch älter als kalendarisch gleichaltrige Tiere ohne Nachkommen sind.
Die erwachsenen Tiere wogen durchschnittlich 200 g, während die alten ein Gewicht von ca. 350 g hatten.

Amphetamin als thermoaktiv wirkendes Pharmakon wurde in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht (= 3,2 mg/kg freie Base) unmittelbar vor Versuchsbeginn intraperitoneal injiziert. Unterhalb einer Umgebungstemperatur von 15°C bewirkt es eine Senkung, oberhalb von 20°C eine Erhöhung der Körpertemperatur (63). Die Umgebungstemperatur, bei der sich nach Amphetaminapplikation die Körpertemperatur nicht ändert, wird die "spezifische Indifferenztemperatur" für Amphetamin genannt (19). Sie liegt, nach Untersuchungen

von SCHULZE (57), bei 18,5°C. Die nicht mit Amphetamin behandelten Tiere erhielten eine entsprechende Menge physiologischer pyrogenfreier NaCl-Lösung.

2. Versuchsanordnungen

Der Gasstoffwechsel wurde in einem geschlossenen System nach dem Prinzip des Knipping'schen Gasstoffwechselapparates bestimmt (s. Abb. 1). Das System besteht aus einem mit ca. 1 Liter O_2 gefüllten Spirometer, das über eine Schlauchleitung mit einer eigens für diese Versuche konstruierten gasdicht abgeschlossenen, klimatisier- und ventilierbaren Kammer verbunden war. In ihr befindet sich das Versuchstier. An die Kammer ist eine mit Natronlauge gefüllte Waschflasche zur CO_2-Absorption angeschlossen. Zwei Umwälzpumpen, die der Waschflasche vor- und nachgeschaltet waren, sorgen für eine gleichmäßige Luftzirkulation. Mit Hilfe der Pumpe kann auch die Durchströmungsgeschwindigkeit eingestellt werden. Sie betrug ca. 0,025 m/sec. Bei einem Kammervolumen von etwa 2 Liter wurde daher die Luft der Kammer ca. 30 mal pro Stunde erneuert. Damit war eine ausreichende O_2-Versorgung des Versuchstiers und der erforderliche Abtransport des anfallenden CO_2 gesichert. Darüber hinaus kann die Temperatur in der Kammer durch einen Thermostaten über Kühlschlangen, die die Kammer spiralförmig umgeben, mit einer Genauigkeit

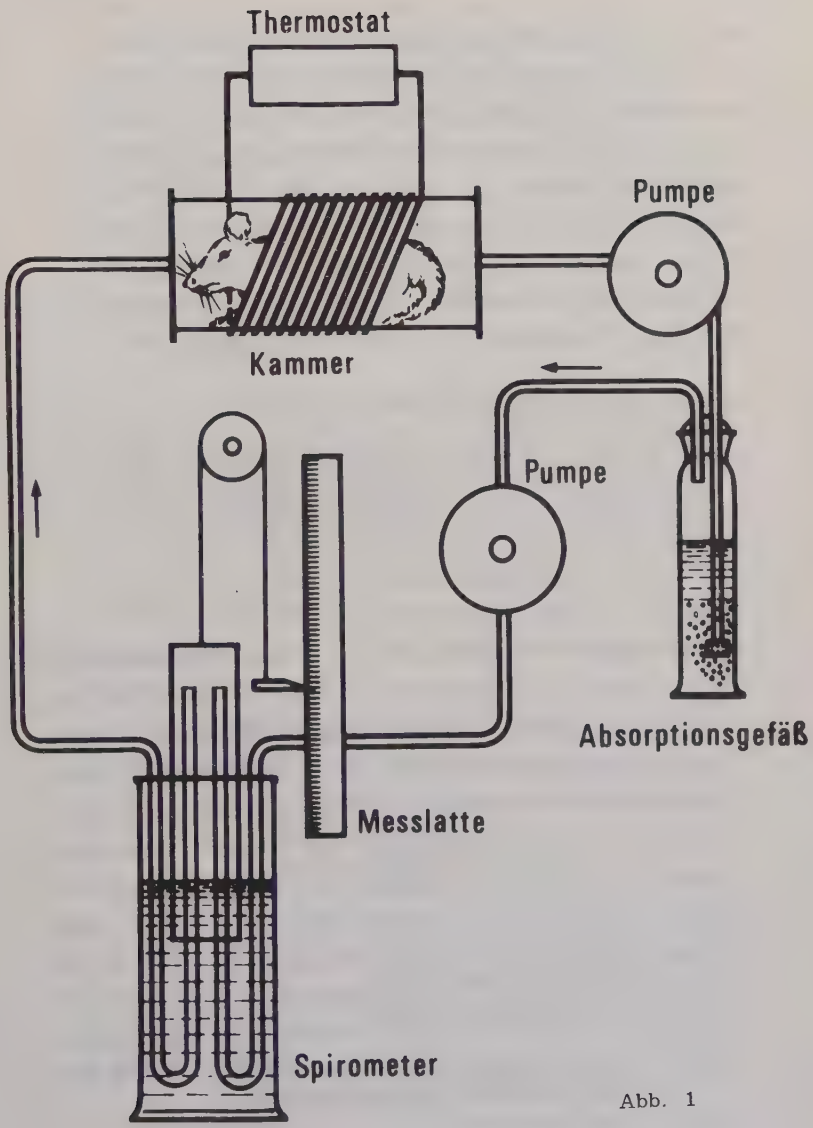
Thermostat
Pumpe
Kammer
Pumpe
Absorptionsgefäß
Messlatte
Spirometer

Abb. 1

von $\pm$ 1°C eingestellt werden. Für die Versuche in Kälte (4°C) war allerdings eine Vorkühlung der in die Kammer eintretenden Luft durch einen Wärmeaustauscher notwendig. Da die einzelnen Elemente des Systems über Schlauchleitung verbunden waren, ergab sich die Schwierigkeit einer sicheren Abdichtung der Verbindungsstellen. Daher wurden zwischendurch immer wieder Leerversuche (ohne Versuchstier) durchgeführt, um an etwaigen Volumenänderungen Undichtigkeiten des Systems zu erkennen.

a) Messung des O_2-Verbrauchs

Die Abnahme der Spirometerfüllung während des Versuches wurde an einer Meßlatte in Abständen von 10 Minuten abgelesen. Dabei entsprachen 1 Zentimeter 18,85 ml verbrauchten Sauerstoffs (Durchmesser der mit O_2 gefüllten Spirometerglocke: 49 mm). Da für die 4-stündige Versuchsdauer die O_2 Menge nicht ausgereicht hätte, wurde das Spirometer aus einer Sauerstoffflasche stündlich aufgefüllt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde der gemessene O_2-Verbrauch auf Normalbedingungen nach folgender Formel (52) reduziert:

$$V_o = V \frac{(B - P_{H_2O}) \times 273}{760\ (273 + t)}$$

V_o = Reduziertes Gasvolumen

V = gemessenes Gasvolumen

B = Barometerstand (mmHg)[1]

P_{H_2O} = Sättigungsdruck des Wasserdampfs in mmHg bei der gegebenen Raumtemperatur

273 = 273°K = 0°C

760 = 760 mmHg

t = Temperatur im Spirometer[2]

Zu 1) Für B wurde der Luftdruck, der im Labor herrschte, eingesetzt. Dabei wurde das Druckdefizit, das bei Tiefertauchen der O_2-Glocke durch Ansteigen des Auftriebs entstehen muß, vernachlässigt. Für eine Eintauchtiefe von 10 cm ergibt sich rechnerisch ein Druckdefizit von 0,957 mmHg. Der Druck im System pro cm eingetauchtem O_2-Zylinder war also nur um 0,096 mmHg geringer als der am Barometer abgelesene Luftdruck.

Zu 2) Für t wurde die Temperatur des Wassers, in das die O_2-Glocke eintauchte, eingesetzt. Dabei wurde angenommen, die Lufttemperatur im Spirometer ist durch die besonders lange Führung der Schlauchleitung im Wasser gleich der Temperatur des Wassers.

b) CO_2-Bestimmung

Das von dem Versuchstier ausgeatmete CO_2 wurde in NaOH gebunden. Um zu ermitteln, welche Menge in welcher Konzentration für eine vollständige und schnelle Absorption notwendig ist, wurde zunächst die Spirometerglocke mit 100 bzw. 200 ml CO_2 gefüllt und Leerversuche (ohne Versuchstier) durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß bei Verwendung von 200 ml 2 N NaOH nach 5 Minuten etwa 80 % der vorgegebenen Mengen CO_2, nach 10 Minuten annähernd 100 % absorbiert waren.

Für jeden Versuch wurde die Natronlauge mit frisch destilliertem, d.h. weitgehend carbonatfreiem Wasser neu angesetzt. Um auch für die CO_2-Abgabe eine Verlaufsaussage über die 4 Stunden Versuchsdauer machen zu können, wurde die Lauge stündlich gegen frische ausgetauscht und auf CO_2 untersucht. Die Ermittlung des CO_2-Gehalts der Lauge erfolgte nach der Methode von Cl. Winkler (35). Danach werden 25 ml der 2 N NaOH mit Aqua dest. 1 : 20 verdünnt und mit 0,1 N $BaCl_2$-Lösung im Überschuß versetzt. Bei Vorhandensein von Carbonationen fällt innerhalb von 10 Minuten Bariumcarbonat aus. Die freien Hydroxidionen können dann mit 0,1 N Oxalsäure und Phenolphthalein als Indikator titriert und quantitativ bestimmt werden. Die Streuung bei der Wiederfindung nach Titration der Lauge lag bei 5 %. Die Differenz zwischen dem Wert aus der Titration der frisch angesetzten Natronlauge (Leerwert) und dem aus der Titration der Versuchslauge nach Rückkorrektur auf 200 ml unverdünnte Lauge und Multiplikation mit dem Faktor 5,3 ($\frac{1}{20}$ Mol. gew. von Na_2CO_3) ergibt die Menge an entstandenem Na_2CO_3 in mg.

Die Umrechnung in ml CO_2 bei Normalbedingungen erfolgte über die Gleichung

$$\text{ml } CO_2 = \frac{22,263 \times X}{106}$$

X = mg Na_2CO_3

22,263 = Molvolumen von CO_2 bei 0^oC und 760 Torr

106 = Mol. gew. Na_2CO_3

Um den Sauerstoffverbrauch und die CO_2-Abgabe erwachsener und alter Ratten vergleichen zu können, mußte ein möglichst größenunabhängiges Bezugssystem benutzt werden. Diese Bedingung erfüllt annähernd die 3/4 Potenz des Körpergewichts (39). Deshalb wurden alle Werte auf $kg^{0,75}$ bezogen.

3. Statistische Auswertung

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch den arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung der Mittelwerte SEM. Unterschiede wurden auf ihre Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % vorgegeben.

III. ERGEBNISSE

1. a) Sauerstoffverbrauch unbehandelter Tiere (siehe Abb. 2a und 2b und Tabellen 1 und 2)

Unter den gewählten experimentellen Bedingungen ist der Sauerstoffverbrauch bei allen untersuchten Temperaturbereichen in den ersten Minuten höher als im späteren Verlauf der Untersuchung. Innerhalb von 40 Minuten stellt er sich auf ein gleichbleibendes, jedoch UT-abhängiges Niveau ein. Auf eine Fortführung der Messungen über die 2. Stunde hinaus konnte deshalb bei den unbehandelten Tieren später verzichtet werden.

Bei 31°C verbraucht ein erwachsenes Tier im Mittel 3,3 l/4 h/kg, ein altes dagegen nur 2,9 l/4 h/kg. Eine Verringerung der UT auf 25°C hat bei den erwachsenen Tieren keinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch, bei den alten ist er dagegen um 12 % erhöht. Eine weitere Erniedrigung der UT führt bei beiden Altersgruppen zu einem erheblich stärkeren O_2-Verbrauch. Bei 4°C beträgt er für die erwachsenen 7,1 l/4 h/kg (etwa doppelt so viel wie bei 31°C). Die alten haben ihn sogar verdreifacht (8,1 l/4 h/kg)

b) CO_2-Abgabe unbehandelter Tiere (siehe Abb. 3a und 3b und Tabelle 3)

Die CO_2-Abgabe verhält sich zum Sauerstoff-Verbrauch annähernd gleichsinnig. Der Wert der ersten Stunde ist in allen Temperaturbereichen altersunabhängig höher als der der folgenden.

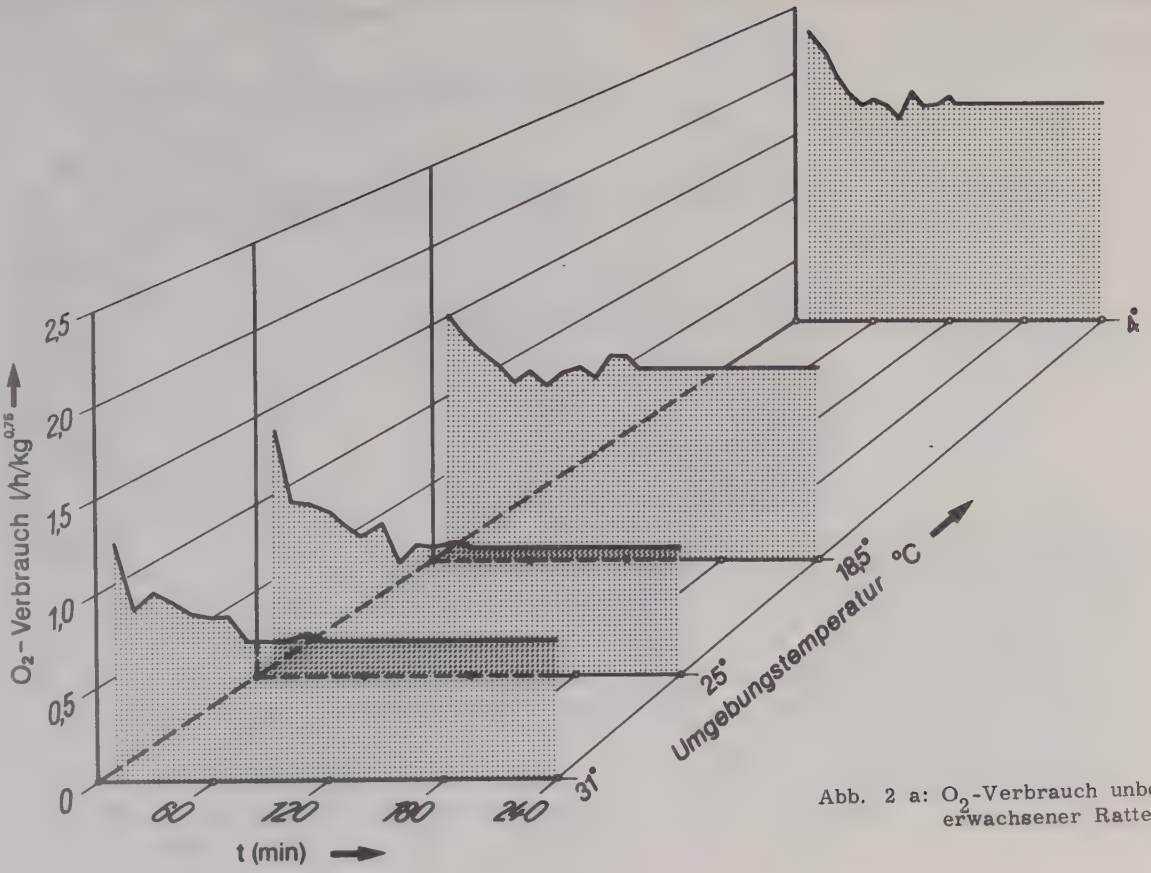

Abb. 2 a: O_2-Verbrauch unbehandelter erwachsener Ratten

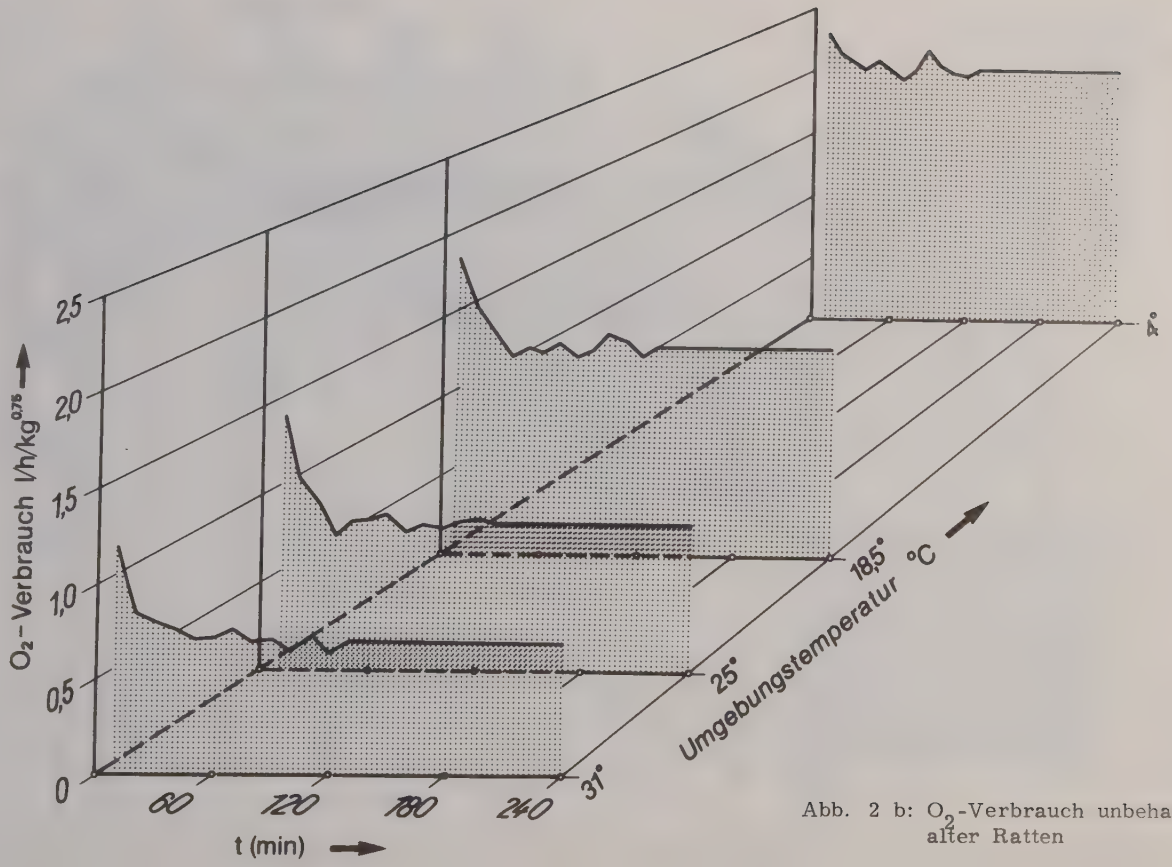

Abb. 2 b: O_2-Verbrauch unbehandelter alter Ratten

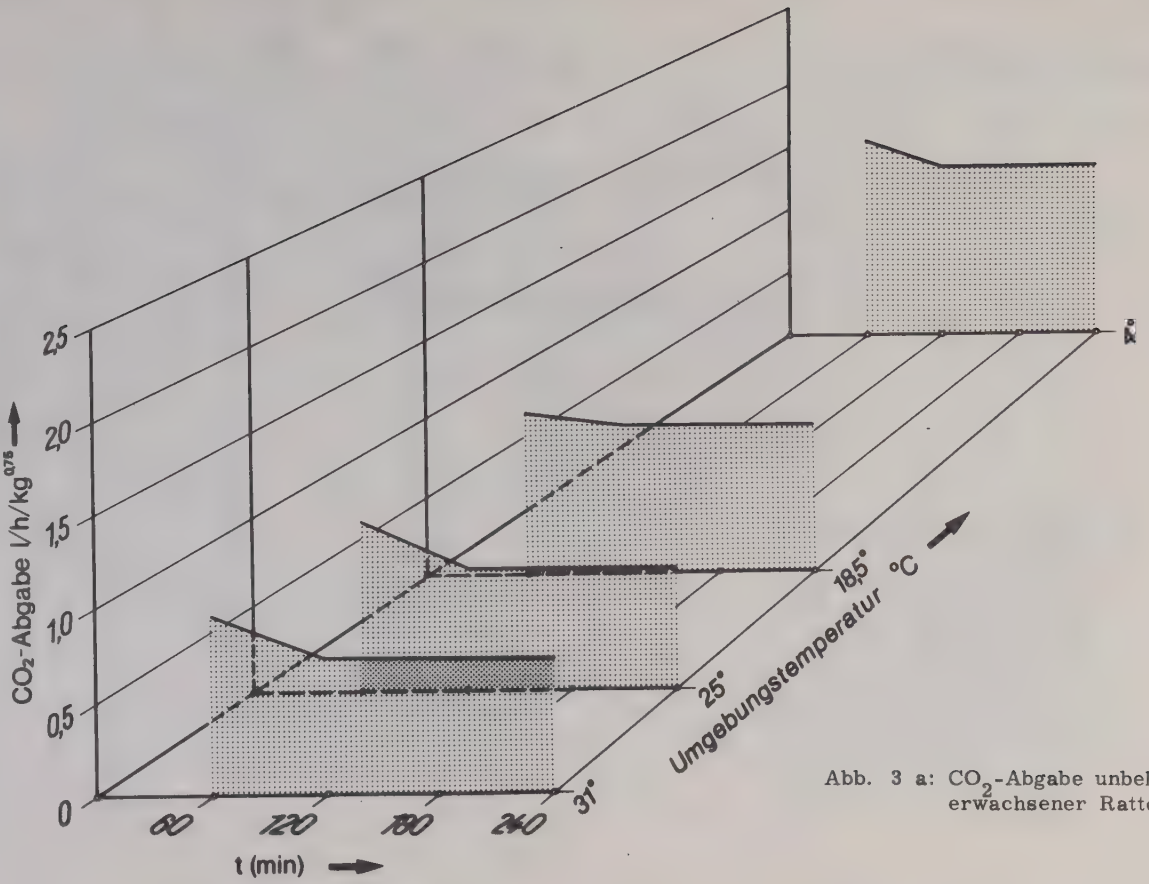

Abb. 3 a: CO_2-Abgabe unbehandelter erwachsener Ratten

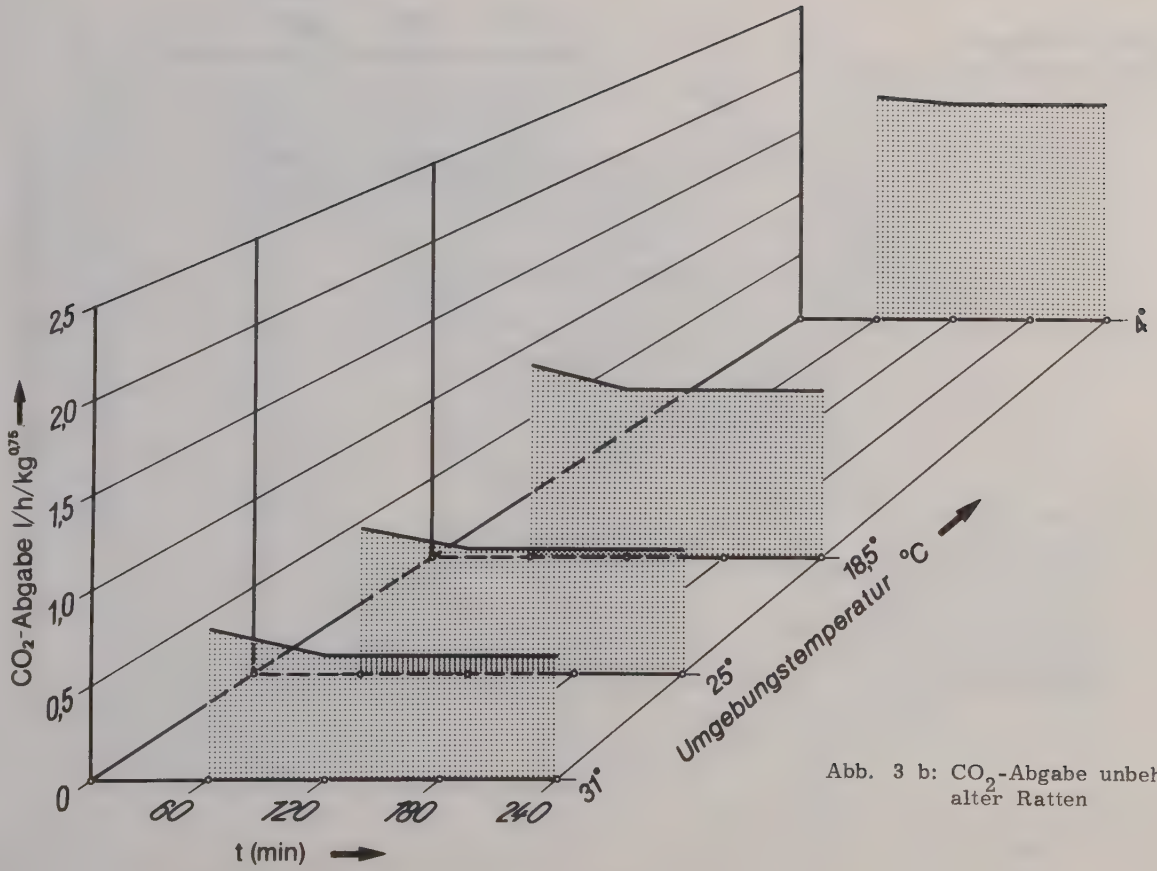

Abb. 3 b: CO_2-Abgabe unbehandelter alter Ratten

Bei 31°C geben erwachsene Tiere im Mittel 3,1 l/4 h /kg ab, alte 2,8 l/4 h/kg. Eine Senkung der UT auf 25°C bewirkt bei den jüngeren keine Veränderung, bei den älteren ein leichtes Ansteigen der CO_2-Abgabe. Wird die UT auf 18,5°C gesenkt, ist die der erwachsenen Tiere 1,3 x, der alten 1,6 x höher als bei 31°C Umgebungstemperatur.

Die Zunahme der CO_2-Abgabe bei Veränderung der UT von 31°C auf 4°C ist bei den älteren Ratten ausgeprägter. Sie entspricht dem Faktor 2,5 (= 6,95 l/4 h/kg). Der der jüngeren beträgt dagegen nur 1,8 (= 5,5 1 /4 h/kg).

c) Respiratorischer Quotient (RQ) unbehandelter Tiere (siehe Tabelle 4)

In der ersten Stunde liegt auch der RQ etwas höher als in den folgenden, in denen er UT-abhängig etwa gleich bleibt. Da der Sauerstoffverbrauch bei Erniedrigung der UT stärker als die CO_2-Abgabe steigt, wird er mit sinkender UT kleiner. Signifikant ist diese Abnahme allerdings nur bei den jüngeren Tieren. Der RQ der erwachsenen sinkt von 0,91 (31°C) auf 0,77 (4°C), der der alten von 0,92 auf nur 0,85. In beiden Altersgruppen ist jedoch der Mittelwert des RQ mit einer großen Streuung behaftet.

2. a) Sauerstoffverbrauch der mit Amphetamin behandelten Tiere (Abb. 4a und b und Tabellen 1 und 2)

Nach Injektion von 5 mg/kg Amphetamin ändert sich der Sauerstoffverbrauch ebenfalls in Abhängigkeit von der UT und vom Alter.

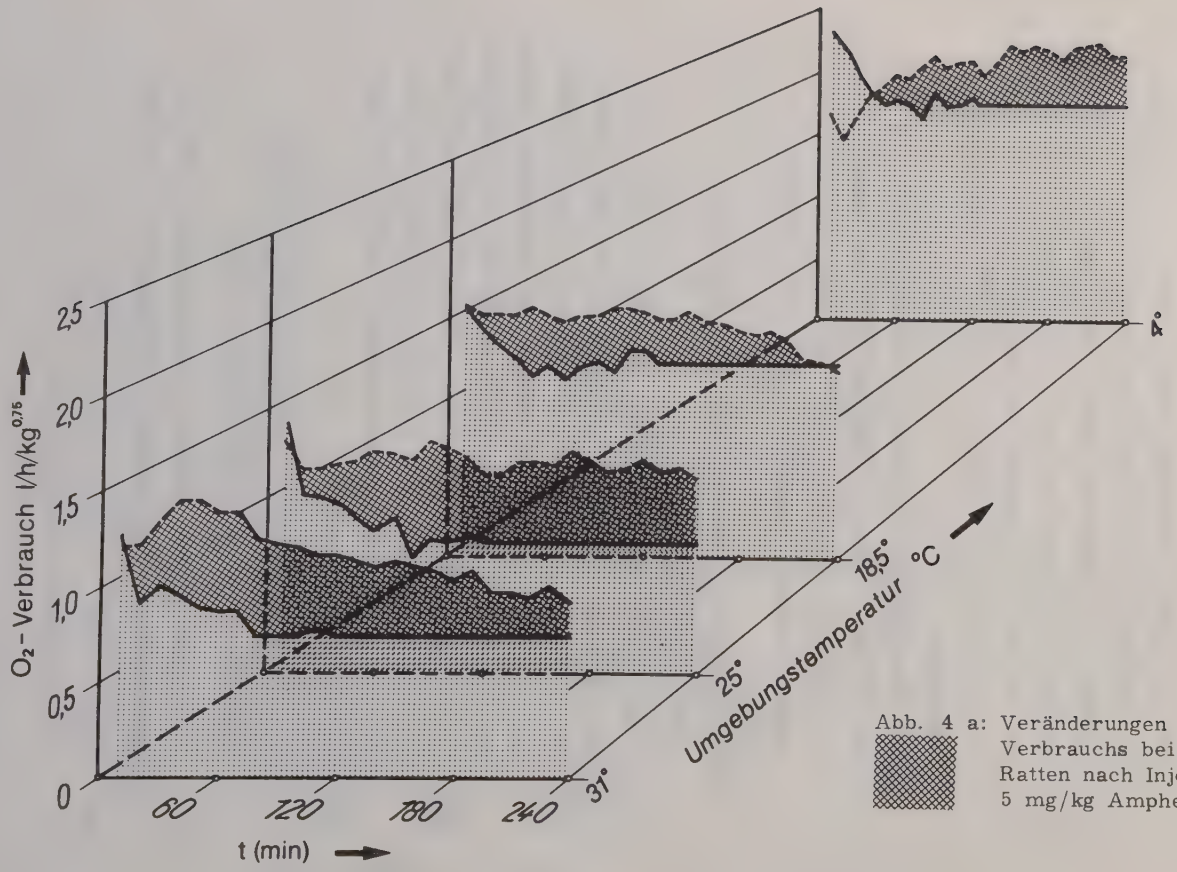

Abb. 4 a: Veränderungen des O_2-Verbrauchs bei erwachsenen Ratten nach Injektion von 5 mg/kg Amphetamin

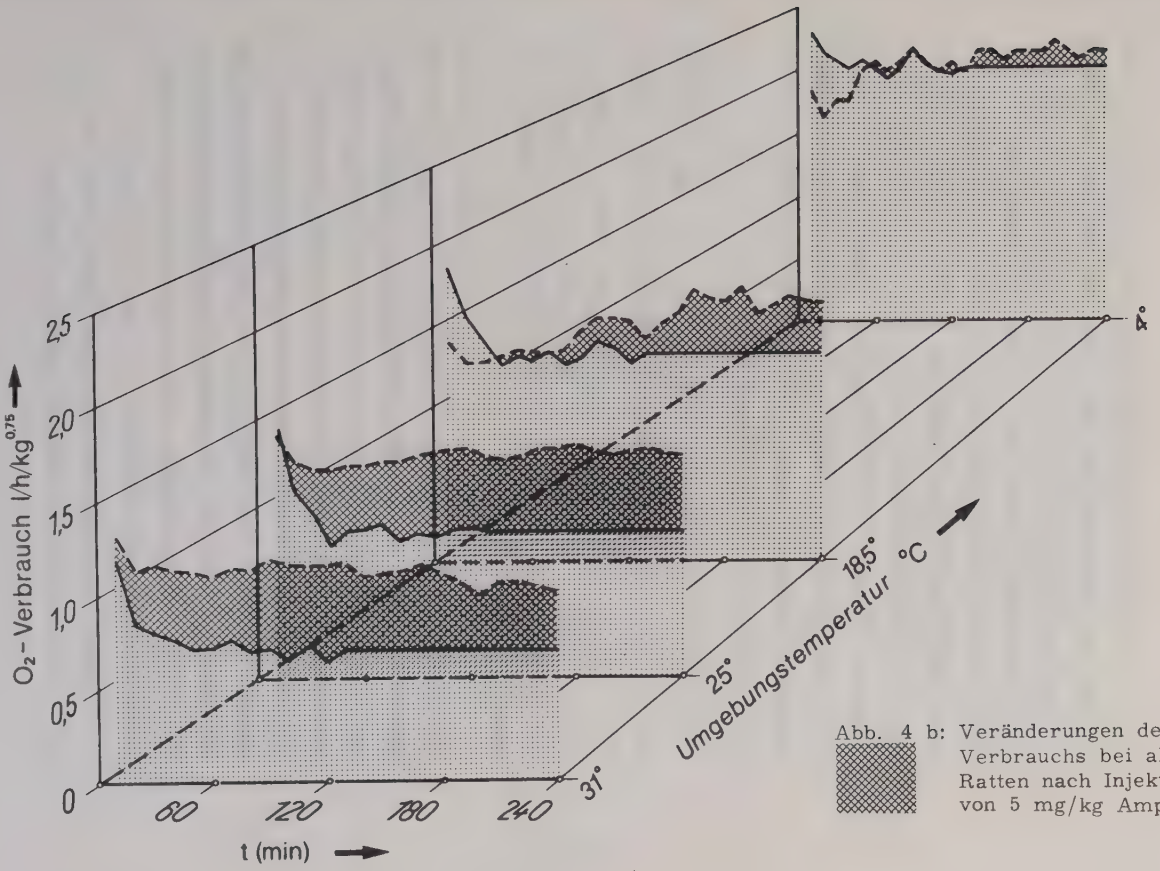

Abb. 4 b: Veränderungen des O_2-Verbrauchs bei alten Ratten nach Injektion von 5 mg/kg Amphetamin

Bei 31°C entspricht der Umsatz beider Altersgruppen zu Beginn des Versuches dem der Kontrollen. Dann bleibt er allerdings auf dem hohen Niveau oder steigt, wie bei den erwachsenen, sogar noch an. Der Mehrverbrauch gegenüber den unbehandelten Tieren ist bei erwachsenen und alten in der zweiten Stunde am höchsten. Anschließend wird er allmählich wieder geringer und strebt bei den jüngeren Tieren in der 4. Stunde dem Kontrollwert zu. Die älteren zeigen zu diesem Zeitpunkt dagegen noch einen deutlich höheren Verbrauch, der sich nicht wesentlich von dem der zweiten Stunde unterscheidet.

Auch bei 25°C ist der Sauerstoffverbrauch der zwei Altersgruppen im Vergleich zu dem der unbehandelten Tiere bald höher. In der zweiten Stunde wird ein annähernd gleicher Wert wie bei 31°C erreicht. Eine Tendenz zur Rückkehr auf Normalniveau ist jetzt auch bei den jüngeren Ratten nicht zu erkennen.

Bei 18,5°C ist der O_2-Verbrauch der erwachsenen Tiere gegenüber der Kontrollgruppe von Beginn der Messung bis zur zweiten Stunde erhöht, im Vergleich zu 31°C und 25°C jedoch weniger ausgeprägt. Ab der dritten Stunde fällt er und erreicht in der vierten Stunde wieder das Kontrollniveau. Die alten haben dagegen in den ersten Minuten einen geringeren Umsatz als die entsprechenden unbehandelten Tiere. Der Unterschied ist allerdings aufgrund einer erheblichen Streuung nicht signifikant. Ab der 20. Minute verlaufen beide Kurven annähernd gleich. Gegen Ende der Versuchszeit steigt die der behandelten Tiere etwas an.

Bei 4°C UT ähneln die Änderungen des Stoffwechsels beider untersuchter Altersgruppen der Kurve, wie sie für die alten Tiere bei 18°C gefunden wurde. Die anfängliche Umsatzdepression ist jetzt signifikant. Die Stoffwechselgröße beträgt während des geringsten O_2-Verbrauchs in der 20. Minute bei den erwachsenen 68 %, bei den alten 75 %. Der weitere Verlauf ist durch einen steilen Anstieg gekennzeichnet, so daß schon in der 40. Minute kein Unterschied mehr gegenüber dem Kontrollbereich besteht.

Während die Kurve der erwachsenen bis auf eine Stoffwechselgröße von ca. 125 % der Norm steigt, bleibt die der alten auf dem Niveau der unbehandelten Tiere.

b) CO_2-Abgabe der mit Amphetamin behandelten Tiere (Abb. 5a und b und Tabelle 3)

Der Verlauf der CO_2-Abgabe ist dem des O_2-Verbrauchs weitgehend ähnlich.
Bei 31°C geben die behandelten alten Tiere im Vergleich zu den Kontrollen in der ersten Stunde mehr CO_2 ab als die erwachsenen. Auch in der zweiten Stunde ist die zusätzliche CO_2-Bildung des älteren Kollektivs größer. In der vierten Stunde wird von den erwachsenen Tieren das Kontrollniveau wieder erreicht, die CO_2-Abgabe der älteren Tiere liegt zur gleichen Zeit noch deutlich über dem Ausgangswert.

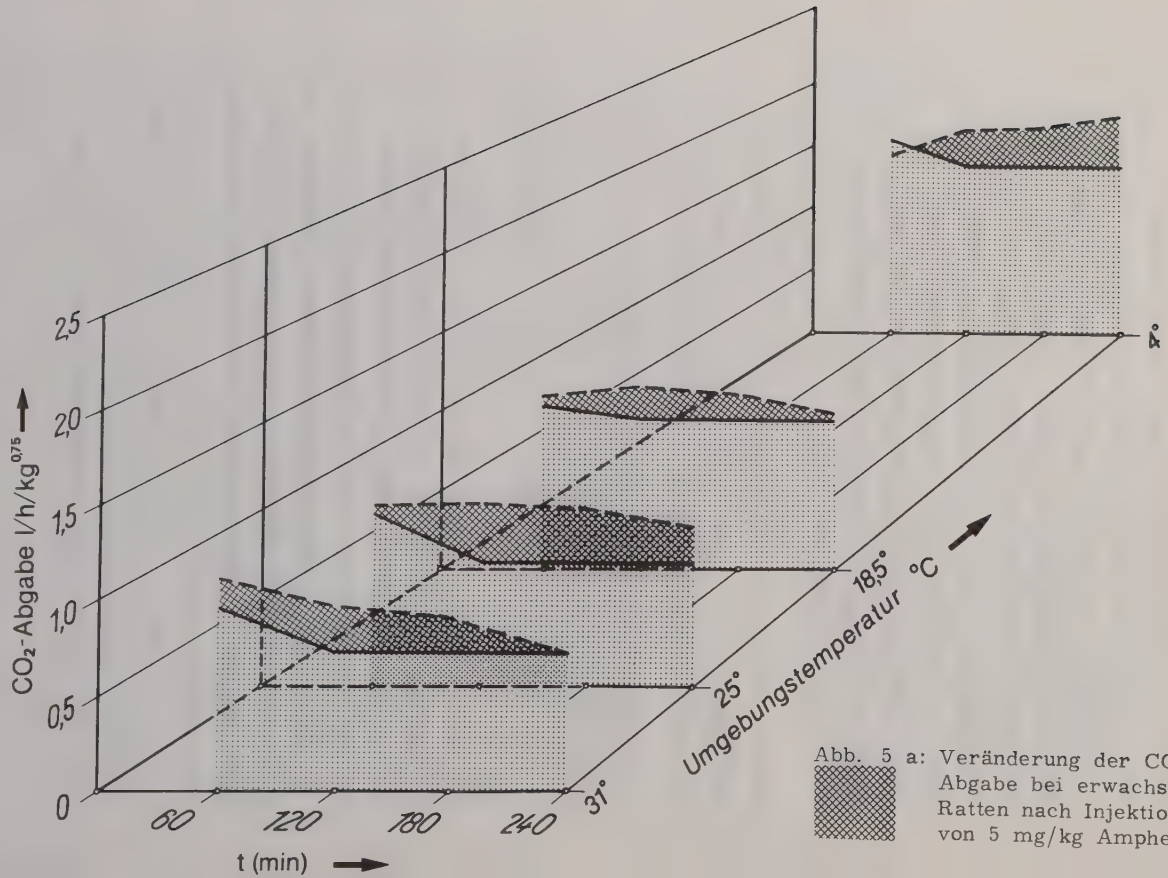

Abb. 5 a: Veränderung der CO_2-Abgabe bei erwachsenen Ratten nach Injektion von 5 mg/kg Amphetamin

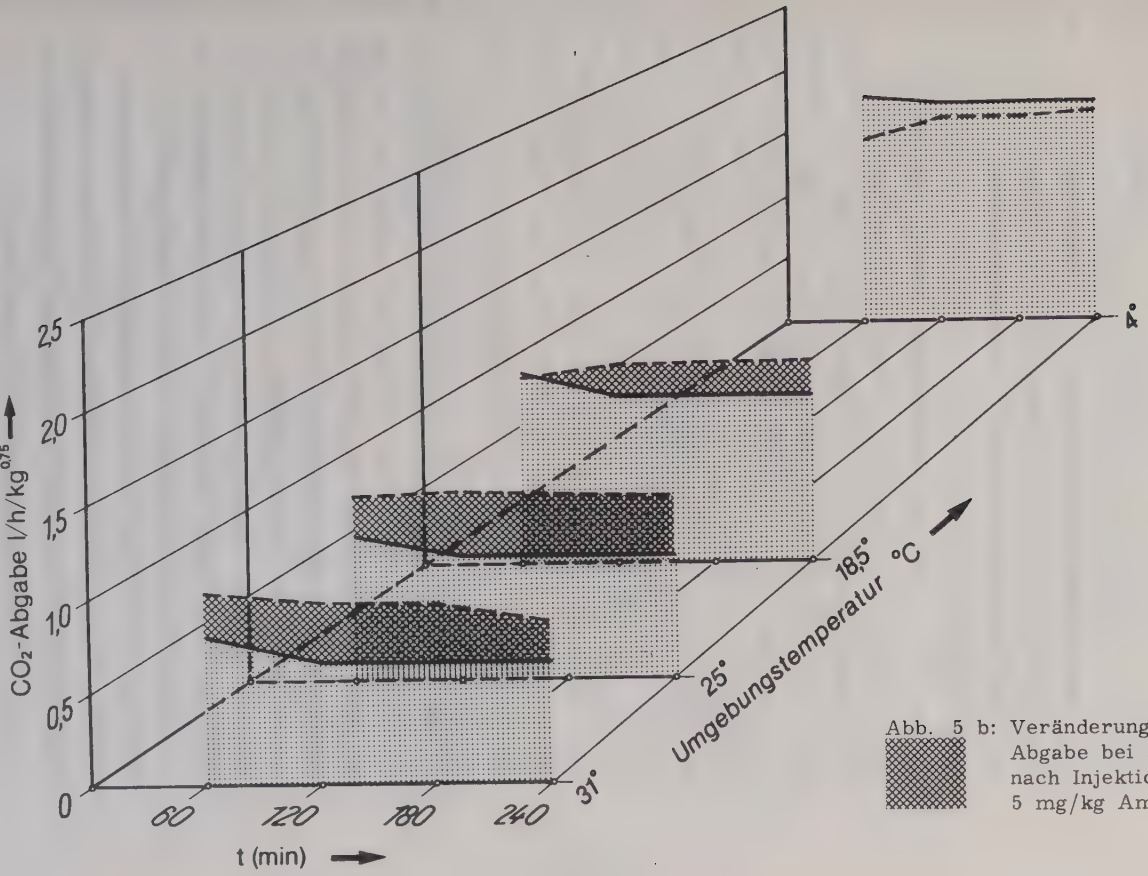

Abb. 5 b: Veränderung der CO_2-Abgabe bei alten Ratten nach Injektion von 5 mg/kg Amphetamin

Auch bei 25°C UT ist die Steigerung der CO_2-Abgabe bei den erwachsenen Tieren nicht so ausgeprägt. In der zweiten Stunde wird die Mehrabgabe größer und bleibt bis zum Versuchsende erhöht. Die CO2-Kurve der alten unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei 31°C gefundenen.

Bei 18,5°C UT sind die Veränderungen der CO_2-Abgabe wie die des O_2-Verbrauchs im Vergleich zu den anderen Umgebungstemperaturen am geringsten. Ein Altersunterschied, wie er beim Sauerstoffverbrauch besteht, läßt sich aufgrund der nur stündlichen Messung der CO_2-Abgabe nicht nachweisen.

Bei 4°C UT ist die CO_2-Abgabe beider Altersgruppen in der ersten Stunde geringer als die der unbehandelten Tiere. Während in der Folgezeit die jüngeren Ratten bis zu 33 % (in der 4. Stunde) mehr CO_2 als die unbehandelten Tiere abgeben, nähern sich die älteren Tiere nur dem Kontrollbereich, ohne ihn zu überschreiten.

c) Respiratorischer Quotient der mit Amphetamin behandelten Tiere (Tabelle 4)

Bei 31°C UT nimmt in beiden Altersgruppen unter Amphetamin, anders als bei nicht behandelten Tieren, der Sauerstoffverbrauch stärker als die CO_2-Abgabe zu. Der RQ ist unter diesen Bedingungen deshalb kleiner als der entsprechender Kontrollen. Der Effekt ist bei 25°C UT nur noch für die erwachsenen Tiere nachweisbar. Bei noch geringerer UT (18°C und 4°C) ist der RQ der unbehandelten erwachsenen und alten Tiere von dem der behandelten Tiere beider Altersgruppen nicht verschieden. Auch hier sind die Mittelwerte mit einer verhältnismäßig großen Streuung behaftet.

DISKUSSION

Um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten, stellt sich der Sauerstoffverbrauch eines homoiothermen Organismus auf die jeweilige Umgebungstemperatur in charakteristischer Weise ein. Am geringsten ist er bei der sogenannten Indifferenztemperatur, die bei ca. $28^{o}C$ liegt (10).

Unterhalb einer bestimmten Temperatur (untere kritische Temperatur), die von der Höhe des Grundumsatzes und der in der Körperschale durch Vasokonstriktion erreichbaren Isolation abhängt, steigt der Sauerstoffverbrauch als Ausdruck zunehmender Wärmebildung an. Die Effizienz der Wärmebildung wird bei Kälte durch verstärkte Fettverbrennung verbessert, was von einem Anstieg freier Fettsäuren im Blut begleitet ist (46, 51). Der mit sinkender Umgebungstemperatur kleiner werdende RQ signalisiert diesen Effekt.

Da durch die gewählte Versuchsanordnung der Einfluß von Größe, Geschlecht, Ernährung etc. der verglichenen Gruppen weitgehend eliminiert worden ist, dürfte für einen veränderten O_2-Verbrauch das unterschiedliche Alter der Versuchstiere verantwortlich sein. Der in den ersten 40 Minuten höhere Umsatz steht in keiner unmittelbaren Beziehung zur Fragestellung, so daß auf diesen Effekt nicht weiter eingegangen zu werden braucht.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist der Gasstoffwechsel älterer Ratten im Vergleich zu dem jüngerer schon bei $25^{o}C$ gegenüber $31^{o}C$ erhöht und bei $4^{o}C$ UT sogar erheblich gesteigert. Da sich ihre Körpertemperatur bei $25^{o}C$ gegenüber $31^{o}C$ nicht unterscheidet (53), ist die sogenannte untere kritische Temperatur bei den alten Tieren

möglicherweise wegen ihres geringeren Grundumsatzes (bei 31°C UT) zu höheren Umgebungstemperaturen verschoben. Darüber hinaus ist es aber auch denkbar, daß die Fähigkeit der alten Tiere zur Drosselung der Wärmeabgabe in der Peripherie durch Vasokonstriktion eingeschränkt ist.

Eine Abnahme des Grundumsatzes mit zunehmendem Alter (12) als Folge verminderter Schilddrüsentätigkeit ist experimentell belegt (38, 62). Darüber hinaus ist der alte Organismus auch weniger als der jüngere in der Lage, den Fettstoffwechsel zur Energiegewinnung zu mobilisieren, wie der auch in Kälte hohe RQ zeigt. Mit dem Alter nimmt nicht nur die Empfindlichkeit des lipolytischen Systems gegenüber Katecholaminen ab (1, 36, 50), auch die Fettverbrennung selbst scheint reduziert zu sein (22). Folge ist in jedem Fall eine Einengung des Umgebungstemperaturbereichs innerhalb dessen die thermische Homöostase aufrechterhalten werden kann.

Auf diese im Alter nach thermischer Belastung durch erhöhten O_2-Verbrauch kompensierbare Thermoregulation trifft nun das thermoaktive Pharmakon Amphetamin, dessen Wirkungsmechanismen auf die Körpertemperatur nicht vollständig geklärt sind (9). Wie schon erwähnt, führt es i.p. oder s.c. injiziert altersunabhängig bei hoher UT zu einer Hyperthermie, bei niedriger UT zu einer Hypothermie (27, 63). Allerdings ist der Effekt bei alten Tieren wesentlich stärker ausgeprägt (54). Die Hyperthermie soll vorwiegend über periphere Mechanismen zustande kommen, wobei offenbar mehrere wärmebildende Prozesse beteiligt sind. Ein Einfluß auf das Thermoregulationszentrum kann deshalb als unbedeutend gelten, weil nach Gabe von Amphetamin eine Erhöhung der Körpertemperatur auch bei decerebrierten Ratten (61) oder

nach Durchtrennung des Rückenmarks bei C_1 (13) auftritt. Nach Untersuchungen von BORBELY et al. (13), WEIS (61) sowie CALDWELL et al. (16) ist der körpertemperaturerhöhende Effekt des Amphetamins insbesondere an intakte periphere adrenerge Neurone gebunden. Die Substanz Amphetamin setzt aus sympathischen Nervenendigungen Noradrenalin (NA) verstärkt frei, das sowohl an α- als auch ß-Rezeptoren wirkt. Infolge ß-rezeptorischer Wirkung wird bei intaktem Endokrinium (14, 29, 46) z.B. die Lipolyse gesteigert, erkennbar an der Zunahme der freien Fettsäuren im Blut (54). In den eigenen Untersuchungen zeigt sich dieser Effekt darin, daß im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren unter Amphetamin der RQ auch bei den alten Ratten und hoher Umgebungstemperatur vergleichsweise klein ist. Sicher ist die Bereitstellung freier Fettsäuren aber nur ein Faktor, der nicht allein, wie GESSA (28) angenommen hat, ausreicht, die Körpertemperatur zu erhöhen, denn sie steigt auch dann noch an, wenn die Lipolyse durch Desimipramin verhindert wird (47). Darüber hinaus ist der vasokonstriktorische Effekt des Amphetamins auf die Kreislaufperipherie, der durch Stimulation von α-Rezeptoren vermittelt wird, zu erwägen, auch wenn er wahrscheinlich nur gering ist (15). COPER et al. (19) sowie BORBELY et al. (13) konnten nachweisen, daß α-Blocker in der Lage sind, die amphetamininduzierte Hyperthermie zu reduzieren. Schließlich muß die verstärkte Motorik für die Amphetaminhyperthermie berücksichtigt werden. Durch Curare wird nicht nur die Wirkung auf die motorische Aktivität aufgehoben, gleichzeitig ist auch der Effekt auf die Körpertemperatur reduziert (48).

Die Hypothermie nach Amphetamin wird dagegen wohl weitgehend zentral ausgelöst. Injektion der Substanz in die Ventrikel von Ratten führt stets zu einer Senkung der Körpertemperatur (37, 40). Auch systemisch gegeben dringt Amphetamin in das Zentralnervensystem ein. Es bewirkt eine Abnahme der Konzentration an NA (5, 20, 32, 41, 42) und eine Zunahme von Dopamin (DA) (32, 42). ROMMELSPACHER und SCHULZE (53) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Quotienten DA (Stammhirn)/NA (Hypothalamus) und der durch Amphetamin bei einer Umgebungstemperatur von 4°C ausgelösten Hypothermie.

Die Beteiligung von NA an der zentralen Temperaturregulation gilt seit den Untersuchungen von FELDBERG und MYERS, 1962 (23) als gesicherte Erkenntnis. Die pharmakologische Wirkung der Substanz erwies sich jedoch in starkem Maße abhängig von der Tierspezies (11, 24, 44, 49) und der Umgebungstemperatur (25). Die Bedeutung von DA an der zentralen Regulierung der Körpertemperatur ist neueren Datums (33). 1972 beobachtete KRUK (40) erstmalig, daß bei Ratten nach intraventrikulärer Injektion von DA die KT sinkt. Dieser Effekt blieb aus, wenn gleichzeitig Pimozid, ein zentral wirkender Dopamin-Antagonist gegeben wurde. Interessanterweise kann die durch Amphetamin induzierte Hypothermie ebenfalls durch Pimozid verhindert werden (40, 63).

Aus den aus der Literatur zitierten Befunden läßt sich zusammenfassend und in Übereinstimmung mit JELLINIK (37) demnach zwar ableiten, daß die Hyperthermie nach Amphetamin überwiegend peripher, die Hypothermie überwiegend zentral, möglicherweise dopaminerg erzeugt wird. Unerklärt bleibt zunächst jedoch die Abhängigkeit des Effekts von der Umgebungstemperatur.

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß die Area präoptica medialis (APM) - das thermoregulatorisch wichtige Hirngebiet - sich in antagonistischer Weise zum peripheren sympathiko-adrenergen (p.s.a.) System verhält (2, 8, 18, 58). Diese Hypothese stützt sich auf Experimente, bei denen mediopräoptische Hypothalamusanteile hypothermer juveniler Albinoratten durch Koagulation ausgeschaltet wurden. Danach kam es zu einer langanhaltenden Steigerung von O_2-Aufnahme, Blutzucker, Körpertemperatur, peripherem Wärmewiderstand sowie zu einer Erhöhung des Muskelglykogens (8). Elektrische Stimulation dieses Areals hatte unter gleichen thermischen Bedingungen Stoffwechseldepression, Abfall der Körpertemperatur und Steigerung des Wärmedurchgangs zur Folge. Bei hyperthermen Ratten wurde nach elektrischer Reizung ein Stoffwechselanstieg, Steigerung der Körpertemperatur und Abfall des Wärmedurchgangs beobachtet (6). Bei Normothermie verlief die Reizung ohne meßbare Reaktion (7).

Diese Befunde wurden von BARTSCH und CHOINOWSKI (7) dahingehend interpretiert, daß die Aktivität der APM unter Normothermie max. Werten zustrebt und damit maximal inhibitorisch auf das p.s.a. System wirkt, während sie bei Hypo- bzw. Hyperthermie durch minimale Werte ausgezeichnet ist, was eine maximale periphere sympathiko-adrenerge Wirkung ermöglicht. Die Ursache der Abhängigkeit des Aktivitätszustandes der APM von der UT wird in einer Bremswirkung durch Afferenzen peripherer und zentraler Kälte- bzw. Wärmerezeptoren gesehen.

Die körpertemperaturverändernde Wirkung des Amphetamins in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur könnte auf der Basis der vorgelegten Experimente auf folgende Weise interpretiert werden:

Amphetamin beeinflußt die Temperaturregulation sowohl zentral als auch peripher. Da die Stimulierbarkeit der Rezeptoren umgekehrt proportional ihrer jeweiligen Aktivität ist, hängt der Respons davon ab, welche der zentralen oder peripheren Strukturen zum gegebenen Zeitpunkt durch die UT am stärksten stimuliert ist. Bei Normothermie z.B. ist der Aktivitätszustand des p.s.a. Systems gering (der der APM aber groß), seine Stimulierbarkeit mithin besonders groß (die der APM dagegen klein).

31°C UT liegt für Ratten beider Altersstufen in einem Indifferenz-Temperaturbereich. Der bei dieser UT unmittelbar nach Amphetaminapplikation beginnende Stoffwechselanstieg kann deshalb nur Folge überwiegender peripherer Amphetaminwirkung sein. Um die damit verbundene Temperaturerhöhung auszugleichen, ist eine Zunahme der Wärmeabgabe, z.B. der Wasserverdunstung erforderlich. Diese können die alten Ratten bei 31°C allerdings weniger steigern als die erwachsenen. Infolgedessen geht ihre Körpertemperatur später als die der erwachsenen auf Normalniveau zurück (54). Die Effizienz der Wärmeabgabe über diesen Mechanismus ist bei jungen Tieren also größer als bei alten. Dafür spricht auch der schnellere Rückgang des Sauerstoffbedarfs und der CO_2-Abgabe der erwachsenen Ratten bei 31°C Umgebungstemperatur.

Mit Erniedrigung der UT läßt der stoffwechselsteigernde Effekt des Amphetamins nach, weil der Aktivitätszustand des p.s.a. Systems bei kalter Umgebung größer und die Stimulierbarkeit entsprechend kleiner wird. Die gemessenen Umsätze bestätigen diese vermutete Gesetzmäßigkeit. Bei 25°C UT ist der Stoff-

wechselanstieg signifikant flacher als bei 31°C UT. Bei 18,5°C UT ist der Zustand erreicht, in dem der periphere (p.s.a. System) und zentrale (APM) Aktivitätszustand und damit die Stimulierbarkeit gleich groß sind. Die Umsatzveränderungen nach Amphetamin sind bei dieser UT am geringsten. Unter diesen Bedingungen ändert sich die Körpertemperatur - ein gleichsinniges Verhalten der anderen peripheren Stellglieder der Thermoregulation vorausgesetzt - nicht.

Unterhalb der spezifischen Indifferenztemperatur ist die Stimulierbarkeit der zentralen Rezeptoren größer als die peripherer. Ein an beiden Strukturen angreifendes Pharmakon wird den größeren Effekt also zentral erzielen. Eine zentrale Stimulation führt aber - wie zuvor erwähnt wurde - u.a. zu einer Verlangsamung des Stoffwechsels. Die anfängliche bei beiden Altersgruppen auftretende Umsatzdepression bei 4°C UT findet hierdurch ihre Erklärung. Ob darüber hinaus auch der Wärmedurchgang nach Amphetamin gegensinnig zur UT verändert wird, müßte untersucht werden. Beide Phänomene würden zu einer Senkung der Körpertemperatur führen.

Die im Alter geringer werdende Regulationsfähigkeit bei dieser UT ist klar erkennbar. Die alten Tiere sind nicht in der Lage, ihre Wärmebildung in dem Maße wie die jungen zu mobilisieren. Ein stärkerer und länger anhaltender Abfall ihrer Körpertemperatur ist die Folge (53).

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß die Regulationsbreite im Alter gegenüber hohen UT eingeschränkt ist (53, 54). Die vorgelegten Untersuchungen können als Bestätigung und Ergänzung

dieser Beobachtung angesehen und für niedrige UT erweitert werden. Es ist daher anzunehmen, daß die Aktivität des Temperaturregulationszentrums selbst verändert ist, denn je einheitlicher die Leistungsfähigkeit der peripheren Stellglieder beeinträchtigt ist, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Störung im regulatorischen Zentrum (56). Zur endgültigen Klärung dieser Frage sind aber noch Untersuchungen an weiteren peripheren Stellgliedern, insbesondere der Hautdurchblutung, bei gleichzeitiger Messung der Körpertemperatur, notwendig.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im fortgeschrittenen Alter wird die Regulierung der Körpertemperatur störanfällig. In der vorliegenden Arbeit wurde als Maß wärmebildender Prozesse der O_2-Verbrauch und die CO_2-Abgabe erwachsener und alter Ratten bei 31°, 25°, 18,5° und 4°C Umgebungstemperatur gemessen.

Um latente Störungen der Thermoregulation erkennbar zu machen, erhielten die Versuchstiere zusätzlich das thermoaktiv wirkende Pharmakon Amphetamin, dessen Effekt bei alten Tieren stärker ausgeprägt ist.

In Abhängigkeit vom Alter ordnet sich

1. der Stoffwechsel in der für homoiotherme Organismen typischen Weise zur Umgebungstemperatur ein. Doch ist bei 31°C der Umsatz der alten Ratten signifikant geringer als der erwachsener. Mit Sinken der Umgebungstemperatur reagieren sie mit einer im Vergleich zu den erwachsenen früher einsetzenden und insgesamt stärkeren Zunahme des O_2-Verbrauchs. Dabei nimmt der RQ nur geringfügig ab.

2. Die Wirkung von Amphetamin ist sowohl bei 31°C und 25°C als auch bei 4°C der zur Aufrechterhaltung der gleichbleibenden Körpertemperatur notwendigen Regulation des Stoffwechsels entgegengerichtet. Bei 31°C und 25°C UT kommt es zu einer Steigerung des Umsatzes, bei 4°C UT dagegen zu einer anfänglichen Umsatzdepression. Der RQ sinkt unter der Behandlung altersunabhängig selbst bei hoher Umgebungstemperatur. Bei 18,5°C sind die Stoff-

wechselveränderungen gering. Dieser von der Umgebungstemperatur abhängige umsatzverändernde Effekt des Amphetamins wird durch unterschiedliche Aktivitätszustände und damit unterschiedlicher Stimulierbarkeit zentraler, an der Thermoregulation beteiligter Strukturen und der für die Wärmebildung wichtigen peripheren sympathikoadrenergen Systeme erklärt.

Die Reaktion auf die amphetamininduzierte Änderung der normalen Körpertemperatur ist sowohl in Bezug auf Entwärmung als auch Erwärmung im Alter vermindert. Bei 31°C sinkt der O_2-Verbrauch nicht in dem Umfang wie bei den erwachsenen ab, bei 4°C kann er umgekehrt nicht entsprechend gesteigert werden.

Tabelle 1: O_2-Verbrauch ($l/h/kg^{0,75}$)

$31^{o}C$

	alt		erwachsen	
t (min.)	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin
10	1,19 ± 0,05	1,30 ± 0,05	1,27 ± 0,06	1,21 ± 0,07
20	0,83 ± 0,05	1,14 ± 0,06	0,93 ± 0,04	1,22 ± 0,07
30	0,78 ± 0,03	1,16 ± 0,05	1,00 ± 0,04	1,35 ± 0,05
40	0,75 ± 0,03	1,13 ± 0,05	0,97 ± 0,05	1,47 ± 0,05
50	0,70 ± 0,03	1,13 ± 0,04	0,90 ± 0,04	1,47 ± 0,03
60	0,70 ± 0,02	1,08 ± 0,06	0,89 ± 0,03	1,40 ± 0,05
70	0,73 ± 0,05	1,14 ± 0,05	0,89 ± 0,05	1,40 ± 0,06
80	0,69 ± 0,04	1,13 ± 0,06	0,75 ± 0,03	1,26 ± 0,07
90	0,70 ± 0,03	1,19 ± 0,06	0,75 ± 0,03	1,23 ± 0,05
100	0,65 ± 0,02	1,16 ± 0,06	0,75 ± 0,02	1,21 ± 0,04
110	0,72 ± 0,04	1,16 ± 0,04	0,79 ± 0,04	1,19 ± 0,03
120	0,64 ± 0,03	1,16 ± 0,06	0,75 ± 0,02	1,19 ± 0,03
130		1,17 ± 0,05		1,17 ± 0,02
140		1,08 ± 0,04		1,11 ± 0,03
150		1,10 ± 0,05		1,15 ± 0,05
160		1,12 ± 0,05		1,14 ± 0,03
170		1,16 ± 0,06		1,10 ± 0,03
180		1,10 ± 0,06		1,05 ± 0,04
190		1,07 ± 0,06		1,10 ± 0,05
200		0,99 ± 0,05		0,98 ± 0,05
210		1,06 ± 0,04		0,98 ± 0,04
220		1,07 ± 0,06		0,95 ± 0,05
230		1,04 ± 0,04		1,01 ± 0,05
240		1,00 ± 0,06		0,93 ± 0,05

Fortsetzung Tabelle 1: O_2-Verbrauch ($l/h/kg^{0,75}$)

25°C

	alt		erwachsen	
t (min)	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin
10	1,44 ± 0,05	1,40 ± 0,11	1,45 ± 0,07	1,34 ± 0,05
20	1,07 ± 0,05	1,22 ± 0,05	1,07 ± 0,05	1,17 ± 0,04
30	0,94 ± 0,05	1,20 ± 0,03	0,98 ± 0,05	1,17 ± 0,03
40	0,77 ± 0,03	1,20 ± 0,03	0,96 ± 0,05	1,20 ± 0,04
50	0,83 ± 0,05	1,22 ± 0,02	0,85 ± 0,03	1,21 ± 0,04
60	0,84 ± 0,05	1,22 ± 0,03	0,81 ± 0,03	1,26 ± 0,05
70	0,86 ± 0,05	1,24 ± 0,03	0,88 ± 0,03	1,24 ± 0,06
80	0,78 ± 0,04	1,24 ± 0,03	0,67 ± 0,03	1,21 ± 0,06
90	0,84 ± 0,04	1,28 ± 0,03	0,78 ± 0,02	1,33 ± 0,06
100	0,81 ± 0,03	1,30 ± 0,03	0,77 ± 0,06	1,29 ± 0,05
110	0,84 ± 0,05	1,31 ± 0,03	0,79 ± 0,02	1,24 ± 0,05
120	0,85 ± 0,05	1,31 ± 0,03	0,76 ± 0,02	1,13 ± 0,06
130		1,26 ± 0,02		1,15 ± 0,05
140		1,25 ± 0,03		1,21 ± 0,07
150		1,28 ± 0,03		1,21 ± 0,05
160		1,31 ± 0,02		1,19 ± 0,09
170		1,31 ± 0,03		1,28 ± 0,04
180		1,33 ± 0,04		1,23 ± 0,06
190		1,30 ± 0,04		1,17 ± 0,06
200		1,27 ± 0,04		1,18 ± 0,06
210		1,30 ± 0,03		1,21 ± 0,04
220		1,31 ± 0,04		1,15 ± 0,07
230		1,29 ± 0,03		1,17 ± 0,05
240		1,28 ± 0,04		1,11 ± 0,03

Fortsetzung Tabelle 1: O_2-Verbrauch ($l/h/kg^{0,75}$)

18,5°C

	alt		erwachsen	
t (min)	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin
10	1,87 ± 0,13	1,42 ± 0,04	1,62 ± 0,05	1,60 ± 0,09
20	1,56 ± 0,13	1,25 ± 0,05	1,44 ± 0,06	1,53 ± 0,09
30	1,42 ± 0,10	1,25 ± 0,06	1,35 ± 0,04	1,53 ± 0,03
40	1,26 ± 0,07	1,30 ± 0,05	1,26 ± 0,05	1,53 ± 0,03
50	1,32 ± 0,07	1,35 ± 0,05	1,17 ± 0,06	1,58 ± 0,04
60	1,28 ± 0,07	1,33 ± 0,05	1,22 ± 0,05	1,53 ± 0,03
70	1,34 ± 0,09	1,31 ± 0,05	1,13 ± 0,06	1,50 ± 0,03
80	1,25 ± 0,09	1,33 ± 0,06	1,21 ± 0,05	1,53 ± 0,03
90	1,29 ± 0,09	1,48 ± 0,08	1,24 ± 0,05	1,54 ± 0,04
100	1,41 ± 0,06	1,53 ± 0,08	1,18 ± 0,05	1,57 ± 0,03
110	1,39 ± 0,07	1,53 ± 0,07	1,32 ± 0,06	1,58 ± 0,04
120	1,26 ± 0,07	1,51 ± 0,08	1,32 ± 0,09	1,56 ± 0,05
130		1,43 ± 0,10		1,52 ± 0,03
140		1,51 ± 0,10		1,51 ± 0,02
150		1,58 ± 0,10		1,56 ± 0,04
160		1,73 ± 0,12		1,51 ± 0,04
170		1,67 ± 0,07		1,49 ± 0,05
180		1,65 ± 0,18		1,44 ± 0,05
190		1,74 ± 0,17		1,42 ± 0,03
200		1,58 ± 0,07		1,44 ± 0,03
210		1,63 ± 0,10		1,40 ± 0,04
220		1,68 ± 0,10		1,28 ± 0,05
230		1,66 ± 0,05		1,25 ± 0,04
240		1,65 ± 0,06		1,19 ± 0,04

Fortsetzung Tabelle 1: O_2-Verbrauch ($l/h/kg^{0,75}$)

4^oC

	alt		erwachsen	
t (min)	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin	Kontrolle (unbeh.)	Amphetamin
10	2,29 ± 0,09	1,83 ± 0,07	2,29 ± 0,09	1,67 ± 0,08
20	2,12 ± 0,04	1,60 ± 0,06	2,16 ± 0,08	1,47 ± 0,08
30	2,07 ± 0,05	1,76 ± 0,04	1,97 ± 0,11	1,64 ± 0,09
40	2,00 ± 0,04	1,76 ± 0,05	1,80 ± 0,08	1,79 ± 0,11
50	2,07 ± 0,03	1,98 ± 0,06	1,73 ± 0,07	1,86 ± 0,09
60	2,00 ± 0,04	2,06 ± 0,05	1,75 ± 0,05	1,97 ± 0,09
70	1,92 ± 0,03	1,98 ± 0,05	1,71 ± 0,08	1,95 ± 0,08
80	2,00 ± 0,04	2,06 ± 0,05	1,61 ± 0,07	2,04 ± 0,08
90	2,15 ± 0,03	2,14 ± 0,07	1,81 ± 0,08	2,11 ± 0,06
100	2,01 ± 0,03	2,06 ± 0,06	1,71 ± 0,03	2,04 ± 0,05
110	1,98 ± 0,03	1,98 ± 0,05	1,72 ± 0,03	2,07 ± 0,06
120	1,97 ± 0,03	2,06 ± 0,06	1,79 ± 0,03	2,09 ± 0,06
130		1,98 ± 0,07		1,98 ± 0,07
140		2,13 ± 0,07		2,08 ± 0,05
150		2,13 ± 0,08		2,19 ± 0,05
160		2,06 ± 0,09		2,16 ± 0,05
170		2,13 ± 0,10		2,18 ± 0,07
180		2,13 ± 0,09		2,15 ± 0,06
190		2,13 ± 0,10		2,09 ± 0,07
200		2,21 ± 0,11		2,18 ± 0,05
210		2,13 ± 0,10		2,20 ± 0,05
220		2,06 ± 0,10		2,21 ± 0,03
230		2,13 ± 0,11		2,12 ± 0,03
240		2,13 ± 0,11		2,11 ± 0,03

Tabelle 2: O_2-Verbrauch ($l/h/kg^{0,75}$)

		31 °C				25 °C			
	t (h)	alt	% der Kontr.	erwachsen	% der Kontr.	alt	% der Kontr.	erwachsen	% der Kontr.
Kontr.	1	0,82 ± 0,04 (5%)		0,99 ± 0,04 (4%)		0,98 ± 0,05 (5%)		1,02 ± 0,05 (5%)	
	2	0,69 ± 0,04 (6%)		0,78 ± 0,03 (4%)		0,83 ± 0,04 (5%)		0,77 ± 0,02 (3%)	
Amph.	1	1,15 ± 0,05 (4%)	140	1,35 ± 0,05 (4%)	135	1,24 ± 0,05 (4%)	127	1,22 ± 0,04 (3%)	120
	2	1,15 ± 0,06 (5%)	167	1,24 ± 0,05 (4%)	159	1,28 ± 0,03 (2%)	154	1,24 ± 0,06 (5%)	161
	3	1,12 ± 0,05 (4%)	163	1,12 ± 0,03 (3%)	144	1,29 ± 0,03 (2%)	155	1,21 ± 0,06 (5%)	157
	4	1,03 ± 0,05 (5%)	150	0,99 ± 0,05 (5%)	127	1,29 ± 0,04 (3%)	155	1,16 ± 0,05 (4%)	151
		18,5 °C				4 °C			
Kontr.	1	1,45 ± 0,10 (7%)		1,34 ± 0,05 (4%)		2,09 ± 0,05 (2%)		1,95 ± 0,08 (4%)	
	2	1,32 ± 0,88 (6%)		1,23 ± 0,06 (5%)		2,00 ± 0,03 (2%)		1,72 ± 0,06 (3%)	
Amph.	1	1,31 ± 0,05 (4%)	90	1,55 ± 0,05 (2%)	116	1,83 ± 0,06 (3%)	87	1,73 ± 0,09 (5%)	89
	2	1,44 ± 0,07 (5%)	109	1,54 ± 0,04 (3%)	125	2,04 ± 0,06 (3%)	102	2,05 ± 0,07 (3%)	119
	3	1,59 ± 0,11 (7%)	120	1,50 ± 0,04 (3%)	122	2,09 ± 0,08 (4%)	105	2,12 ± 0,06 (3%)	123
	4	1,65 ± 0,09 (5%)	125	1,33 ± 0,04 (3%)	108	2,13 ± 0,11 (5%)	107	2,15 ± 0,04 (2%)	125

Tabelle 3: CO_2-Abgabe ($l/h/kg^{0,75}$)

	t (h)	31°C alt	% der Kontr.	31°C erwachsen	% der Kontr.	25°C alt	% der Kontr.	25°C erwachsen	% der Kontr.
Kontr.	1	0,79 ± 0,02 (3%)		0,97 ± 0,05 (5%)		0,81 ± 0,03 (4%)		0,99 ± 0,03 (3%)	
	2	0,66 ± 0,04 (6%)		0,72 ± 0,02 (3%)		0,71 ± 0,02 (3%)		0,71 ± 0,03 (4%)	
Amph.	1	1,03 ± 0,06 (6%)	130	1,11 ± 0,05 (5%)	115	1,07 ± 0,05 (5%)	132	1,02 ± 0,03 (3%)	103
	2	0,96 ± 0,05 (5%)	145	0,98 ± 0,05 (5%)	136	1,09 ± 0,03 (3%)	154	1,04 ± 0,05 (5%)	146
	3	0,95 ± 0,05 (5%)	144	0,92 ± 0,05 (5%)	128	1,06 ± 0,03 (3%)	149	1,02 ± 0,03 (3%)	144
	4	0,86 ± 0,05 (6%)	130	0,72 ± 0,06 (8%)	-	1,05 ± 0,02 (2%)	148	0,92 ± 0,03 (3%)	130
		18,5°C				4°C			
Kontr.	1	1,21 ± 0,04 (3%)		1,03 ± 0,03 (3%)		1,76 ± 0,02 (1%)		1,54 ± 0,06 (4%)	
	2	1,07 ± 0,04 (4%)		0,95 ± 0,03 (3%)		1,73 ± 0,03 (2%)		1,33 ± 0,06 (5%)	
Amph.	1	1,18 ± 0,03 (3%)	97	1,10 ± 0,03 (3%)	107	1,47 ± 0,03 (2%)	84	1,44 ± 0,05 (3%)	94
	2	1,27 ± 0,06 (5%)	119	1,17 ± 0,03 (3%)	123	1,62 ± 0,04 (2%)	94	1,63 ± 0,06 (4%)	123
	3	1,28 ± 0,06 (5%)	120	1,14 ± 0,04 (4%)	120	1,61 ± 0,06 (4%)	93	1,66 ± 0,05 (3%)	125
	4	1,29 ± 0,07 (5%)	121	1,03 ± 0,02 (2%)	108	1,65 ± 0,07 (4%)	95	1,77 ± 0,06 (3%)	133

Tabelle 4: Respiratorischer Quotient

	t (h)	31°C alt	31°C erwachsen	25°C alt	25°C erwachsen
Kontr.	1	0,94 ± 0,019	0,95 ± 0,009	0,86 ± 0,019	0,95 ± 0,013
	2	0,92 ± 0,031	0,91 ± 0,019	0,86 ± 0,028	0,90 ± 0,035
Amph.	1	0,88 ± 0,022	0,81 ± 0,019	0,87 ± 0,019	0,83 ± 0,015
	2	0,83 ± 0,015	0,82 ± 0,022	0,83 ± 0,013	0,85 ± 0,031
	3	0,83 ± 0,025	0,82 ± 0,031	0,84 ± 0,013	0,84 ± 0,022
	4	0,83 ± 0,025	0,80 ± 0,028	0,88 ± 0,025	0,80 ± 0,022
		18,5°C		4°C	
Kontr.	1	0,85 ± 0,022	0,78 ± 0,015	0,84 ± 0,015	0,79 ± 0,015
	2	0,82 ± 0,019	0,78 ± 0,013	0,85 ± 0,019	0,77 ± 0,035
Amph.	1	0,92 ± 0,022	0,76 ± 0,009	0,80 ± 0,009	0,84 ± 0,019
	2	0,87 ± 0,031	0,77 ± 0,009	0,79 ± 0,006	0,80 ± 0,015
	3	0,83 ± 0,031	0,77 ± 0,009	0,78 ± 0,009	0,80 ± 0,009
	4	0,81 ± 0,031	0,79 ± 0,015	0,77 ± 0,013	0,82 ± 0,015

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMMON, H.P.T., E. SCHUBERT:

Über den Einfluß des Lebensalters auf die Mobilisierung von Kohlehydraten und Fett bei Mäusen.

Act. geront. 1, 99 (1971)

2. ANDERSON, B., C.C. GALE, B. HÖKFELT, B. LARSON:

Acute and chronic effects of preoptic lesions.

Acta physiol. scand. 65, 45 (1965)

3. ASCHOFF, J.:

Temperaturregulation

In: O.H. GAUER, K. KRAMER, R. JUNG (Hrsgb.) "Physiologie des Menschen", Bd. 2: Energiehaushalt und Temperaturregulation, S. 43-116, Urban und Schwarzenberg 1971

4. ASCHOFF, J., K. KRAMER:

Energiestoffwechsel

In: O.H. GAUER, K. KRAMER, R. JUNG (Hrsgb.) "Physiologie des Menschen", Bd. 2: Energiehaushalt und Temperaturregulation, S. 1-42, Urban und Schwarzenberg 1971

5. BAIRD, J.R.C.:

The effects of (+)-amphetamine and (+)-phenmetrazine on the noradrenaline and dopamine levels in the hypothalamus and corpus striatum of the rat.

J. Pharm. Pharmacol. 20, 235 (1968)

6. BARTSCH, P., H. CHOINOWSKI:

Über die Wirkung variierter elektrischer Reizung im vostromedialen Hypothalamus auf die Thermogenese juveniler Ratten.

Acta biolog. med. german. 24, 277 (1970)

7. BARTSCH, P., H. CHOINOWSKI:

Zur integrativen Funktion mediovostraler Hypothalamusstrukturen auf die Temperaturregulation der juvenilen Ratte.

Acta biolog. med. german. 24, 289 (1970)

8. BARTSCH, P., H. CHOINOWSKI, G. LINDH:

Zum Einfluß vostromedialer Hypothalamuskoapelation auf O_2-Aufnahme, Rektaltemperatur, Wärmedurchgang, Blutzucker, Muskel- und Leberglykogen sowie auf die chemische Thermogenese juveniler Albinoratten.

Acta biolog. med. german. 24, 263 (1970)

9. BAUMANN, J.R., J. BLIGH:

The influence of ambient temperature on drug-induced disturbance of body temperature.

In: P. LOMAX, E. SCHÖNBAUM, J. JACOB (Hrsgb.) "Temperature Regulation and Drug Action", Proc. Symp., Paris 1974, pp. 241, Karger, Basel 1975

10. BENEDICT, F.G., G. MacLEOD:

The heat production of the albino rat. II. Influence of environmental, temperature, age and sex; comparison with the basal metabolism of man.

J. Nutrit. 1, 367 (1929)

11. BLIGH, J.:

Temperature Regulation in Mammals and other Vertebrates.

North-Holland, Amsterdam 1973

12. BOOTHBY, et al.:

Zit. in "4", S. 29

13. BORBELY, A.A., J.R. BAUMANN, P.G. WASER:

Amphetamine and thermoregulation: Studies in the unrestrained and curarized rat.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 281, 327 (1974)

14. BRODIE, B.B., J.J. DAVIES, S. HYDIE, G. KRISHNA, B. WEISS:

Interrelationship of catecholamines with other endocrine systems.

Pharmacol. Rev. 18, 273 (1966)

15. BRUNS, O., H.W. LÜBKE:

Kritische Übersicht über das neueste Pervitinschrifttum.

Fortschr. Ther. 19, 162 (1943)

16. CALDWELL, J., P.S. SERER, M. TRELINSKI:

On the mechanism of the hyperthermia induced by amphetamine in the rat.

J. Pharm. Pharmac. 26, 821 (1974)

17. CARLSON, L.D.:

Central and peripheral mechanism in temperature regulation.

In: E. SCHÖNBAUM, P. LOMAX (Hrsgb.)
"The Pharmacology of Thermoregulation", Proc. Symp. San Francisco 1972, Karger, Basel 1973, pp. 7-21

18. CHOINOWSKI, H., P. BARTSCH, W. RÜDIGER:

Über den Einfluß beidseitiger Hypothalamusläsionen auf die chemische Wärmeregulation der juvenilen Ratte.

Acta biolog. med. german. 18, 219 (1967)

19. COPER, H., H. LISON, H. ROMMELSPACHER, G. SCHULZE, S. STRAUSS:

The influence of adrenergic receptor-blocking agents, amphetamine, and 6-aminonicotinamide on thermoregulation.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 270, 378 (1971)

20. COSTA, E., L.J. COLE, M.C. YAHR:

Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia.

Raven Press, Hewlett/ N.Y. 1966

21. CREMER, J.E., J. BLIGH:

Body-temperature and responses to drugs.

Brit. med. Bull. 25, 299 (1969)

22. ESTLER, C.J.:

Efficiency of thermoregulation in acutely cold exposed young and old mice.

Life Sci. 10, Part I, 1291 (1971)

23. FELDBERG, W., R.D. MYERS:

Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation.

J. Physiol. 173, 226 (1964)

24. FELDBERG, W., V.J. LOTTI:

Temperature responses to monoamines and an inhibitor of MAO injected into the cerebral ventricles of rats.

Brit. J. Pharmacol. 31, 152 (1967)

25. FINDLAY, J.D., G.E. THOMPSON:

The effect of intraventricular injections of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, acetylcholine and tranylcypromine on the ox (Bos taurus) at different ambient temperatures.

J. Physiol. 194, 809 (1968)

26. FOX, R.M., P.M. WOODWARD, A.N. EXTON-SMITH, M.F. GREEN, D.V. DONNISON, M.H. WICKS:

Body temperatures in the elderly: A national study of physiological, social, and environmental conditions.

Brit. Med. J. 1, 200 (1973)

27. GARATTINI, S.:

Effects of amphetamine and fenfluramine in different experimental conditions.

In: F. SJÖQUIST, A.M. TOTTIE (Hrsgb.) "Abuse of Central Stimulants", Almqvist and Wiksell, Stockholm 1969, pp. 323-337

28. GESSA, G.L., G.A. CLAY, B.B. BRODIE:

Evidence that hyperthermia produced by amphetamine is caused by a peripheral action of the drug.

Life Sci. 2, 135 (1969)

29. GOODMAN, H.M.:

Permissive effects of hormones on lipolysis.

Endocrinology 86, 1064 (1970)

30. HAMMEL, H.T.:

Regulation of internal body temperature.

Ann. Rev. Physiol. 30, 641 (1968)

31. HARDY, J.D.:

Physiology of temperature regulation.

Physiol. Rev. 41, 521 (1961)

32. HATTENDORF, Ch., M. HATTENDORF:

Wechselwirkung zwischen delta-9-Tetrahydrocannabinol und d-Amphetamin gemessen an der Lokomotorik, an stereotypen Bewegungen, der Anorexie und Körpertemperatur sowie an der Konzentration von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Gehirn der Ratte.

Inaug. Diss., Med. Fachbereich, FU-Berlin, 1975

33. HILL, H.F., A. HORITA:

Inhibition of (+)-amphetamine hyperthermia by blockade of dopamine receptors in rabbits.

J. Pharm. Pharmacol. 23, 715 (1971)

34. HÜGIN, F., F. VERZAR:

Versagen der Wärmeregulation bei Kälte als Alterserscheinung.

Experientia, Suppl. 4, 96 (1956)

35. JANDER, G., K.F. JAHR:

Maßanalyse: Theorie und Praxis der klassischen und elektrochemischen Titrierverfahren, S. 152-154

In: Sammlung Göschen, 221/221a, 1961

36. JELINKOVA, M., E. STUCKLIKOVA, M. SMRZ:

The effect of theophylline and adrenaline on the lipolytic response of rats of different age.

Exp. Gerontol. 5, 257 (1970)

37. JELLINEK, P.:

Dual effect of desamphetamine on body temperature in the rat.

Europ. J. Pharmacol. 15, 389 (1971)

38. JOHNSON, H.D., H.H. KIBLER, H. SILSBY:

The influence of ambient temperature of 9°C and 28°C on thyroid function of rats during growth and ageing.

Gerontologia 9, 18 (1964)

39. KLEIBER, M.:

Body size and metabolic rate.

Physiol.Rev. 27, 511 (1947)

40. KRUK, Z.L.:

The effect of drugs acting on dopamine receptors on the body temperature of the rat.

Life Sci. 11, Part I, 845 (1972)

41. LEONART, B.E.:

Effect of four amphetamines on brain biogenic amines and their metabolites.

Biochem.Pharmac. 21, 1289 (1972)

42. LEWANDER, T.:

Urinary excretion and tissue levels of catecholamines during chronic amphetamine intoxication.

Psychopharmacologia 13, 394 (1968)

43. LOMAX, P.:

Drugs and body temperature.

Int.Rev. Neurobiol. 12, 1 (1970)

44. LOMAX, P., R.S. FOSTER, W.E. KIRKPATRICK:

Thermoregulation in the rat: Interactions of cholinergic and adrenergic agents in the hypothalamus.

Proc.Western Pharmacol. Soc. 11, 48 (1968)

45. MAICKEL, R.P.:

Interaction of drugs with autonomic nervous function and thermoregulation.

Fed.Proc. 29, 1973 (1970)

46. MAICKEL, R.P., D.N. STERN, E. TAKABATAKE, B.B. BRODIE:

The sympathetic nervous system as a homeostatic mechanism.

I. Absolut need for sympathetic nervous function in body temperature maintenance of cold-exposed rats.

II. Effect of adrenocortical hormones on body temperature maintenance of cold-exposed adrenaleatomiced rats.

J. Pharmac. exp. Therap. 157, 103 und 111 (1967)

47. MATSUMOTO, C., N.W. SHAW:

The involvement of plasma FFA in the (+)-amphetamine induced hyperthermia in rats.

J. Pharm. Pharmacol. 23, 387 (1971)

48. MORPURGO, C., W. THEOBALD:

Pharmacological modifications of the amphetamine-induced hyperthermia in rats.

Europ. J. Pharmacol. 2, 287 (1967)

49. MYERS, R.D., T.L. YAKSH:

Feeding and temperature responses in unrestrained rats after injections of cholinergic and aminergic substances into the cerebral ventricles.

Physiol. Behav. 3, 917 (1968)

50. NAKANO, J., A.C. GIN, T. ISHII:

Effect of age on norepinephrine-, ACTH-, theophylline- and dibutryl cyclic AMP-induced lipolysis in isolated rat fat cells.

J. Gerontol. 26, 8 (1971)

51. NESBAKKEN, R.:

Aspects of free fatty acid metabolism during induced hypothermia.

Scand. J. din. lab. Invest. 31, sppl. 131; 1-72 (1973)

52. PICHOTKA, J.:

Der Stoffwechsel der Organismen

In: W.D. KEITEL (Hrsgb.): "Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie", 3. Aufl. S. 147-196, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1973

53. ROMMELSPACHER, H., H. LISON, G. SCHULZE, S. STRAUSS:

On the mechanism of thermoregulation of old rats.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. sppl. to vol. 270: R 116 (1971)

54. ROMMELSPACHER, H., G. SCHULZE, F. BOLDT:

Ability of young, adult and aged rats to adapt to different ambient temperatures.

In: P. LOMAX, E. SCHÖNBAUM, J. JACOB (Hrsgb.): "Temperature Regulation and Drug Action", Proc. Symp. Paris 1974, Karger, Basel 1975, pp. 192-201

55. SACHS, L.:

Angewandte Statistik, 4. Aufl., S. 545, Springer Verlag 1974

56. SCHULZE, G.:

Untersuchungen über den Einfluß von 6-Amino-nicotinamid (6-AN) auf monoaminerge Mechanismen in Rattengehirn und die Körpertemperatur der Ratte.

Inaug. Diss. Med. Fachbereich, FU Berlin, 1972

57. SCHULZE, G.:

Die "spezifische Indifferenztemperatur" für Amphetamin bei erwachsenen Albinoratten.

persönl. Mitteilung (unveröffentlichte Arbeit)

58. SQUIRES, R.P., F.M. JAKOBSON:

Chronic dificits of temperature regulation produced in cats by preoptic lesions.

Amer. J. Physiol. 214, 549 (1968)

59. VERZAR, F.:

Lectures on experimental gerontology.

In: J.E. BIRREN (Hrsgb.): "American Lecture", Series (R) No. 522 (1963). A monograph in Amer. Lec. in Geriatrics and Gerontology. Ch. C. Thomas Publ. Springfield/Ill., 1963

60. VÖLLER, G.W.:

Beeinflussung der Hyperthermie bei Parkinsonismus mit 5-H^TP

Ärztl. Praxis 23, 4323 (1971)

61. WEIS, J.:

On the hyperthermic response to D-amphetamine in the decapitated rat.

Life Sci. 13, 475 (1973)

62. WILANSKY, D.L., L.G.J. NEWSHAM, M.H. HOFFMANN:

The influence of senercense on thyroid function: Functional changes evaluated with J^{131}.

Endocrinology 61, 327 (1957)

63. YEHUDA, S., R.J. WURTMANN:

The effects of D-amphetamine and related drugs on colonic temperatures of rats kept at various ambient temperatures.

Life Sci. 11, Part I, 851 (1972)

Herrn Professor Dr. med. H. COPER danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Seine zahlreichen Ratschläge und Anregungen bedeuteten eine wertvolle Hilfe für die Durchführung und Abfassung der Dissertation.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Dr. med. G. SCHULZE, dessen stete Bereitschaft, anstehende Probleme zu diskutieren, eine große Hilfe bei der Überwindung methodischer und theoretischer Probleme war.

LEBENSLAUF

Am 19.9.1945 wurde ich als Sohn von Paul-Friedrich Boldt, Betriebswirtschaftler und seiner Ehefrau Gertraud Boldt, geb. Fiedler in Berlin geboren.

Die Schule besuchte ich von 1952 bis zum Ablegen des Abiturs 1964 in Leipzig (28. Grundschule, erweiterte Leibnizoberschule).

Nach einem Jahr Praktikum auf einer neurologischen Station studierte ich bis zum Sommersemester 1968 an der Karl-Marx-Universität Leipzig Humanmedizin. Im Februar 1968 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung.

Aus politischen Gründen versuchte ich im Sommer 1968 die DDR illegal zu verlassen. Der Versuch scheiterte. Nach einem Jahr Haft nahm ich eine Tätigkeit als Hilfspfleger auf. Ein erneuter illegaler Versuch, in die Bundesrepublik zu gelangen, mißlang im Herbst 1971. Im Oktober 1972 wurde ich vorzeitig aus der Haft in die Bundesrepublik entlassen.

Hier setzte ich in Berlin an der Freien Universität das Studium der Humanmedizin bis zum am 11.2.1975 bestandenen Staatsexamen fort.

Während eines Teils der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich im Institut für Neuropsychopharmakologie, wo ich die vorliegende Arbeit abschloß. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des St. Gertraudenkrankenhauses tätig.